Uso del paracetamol para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos

Lic. Andrea Sandoval,° Lic. Belén Gallegos°° y Lic. Miguel Miranda°°°

RESUMEN

El ductus arterioso es un conducto que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar durante la vida fetal. Su función consiste en desviar la sangre que desde la arteria pulmonar se dirige hacia los pulmones y encuentra alta resistencia vascular. Esta comunicación hace posible la oxigenación del feto intraútero.

En los recién nacidos a término (RNT), el cierre del ductus se realiza por lo general en las primeras 48 horas de vida, por la constricción muscular de su pared y una serie de estímulos. En los recién nacidos pretérmino (RNPT) este evento se retrasa o no sucede, da lugar al ductus arterioso persistente (DAP) y genera consecuencias cardiorrespiratorias y hemodinámicas. Para el tratamiento del DAP se han propuesto diferentes opciones clínicas y quirúrgicas. Este artículo aborda la administración de paracetamol como opción de tratamiento para su cierre farmacológico.

Palabras claves: *ductus arterioso, paracetamol, cierre, farmacología.*

INTRODUCCIÓN

El DAP representa entre el 5% y el 10% de todas las cardiopatías congénitas en el RNPT, siendo su incidencia directamente proporcional al grado de prematurez. Cerca del 80% de los recién nacidos de 1000 g a 1200 g cursa con DAP sintomático. El cierre espontáneo del ductus ocurre aproximadamente en el 30% de estos pacientes. Si este no se produce y el RNPT se encuentra descompensado, se realiza tratamiento farmacológico.[1]

Ductus arterioso

El ductus arterioso es un conducto que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar durante la vida fetal. Se origina en el sexto arco aórtico embriológico que no involuciona, permitiendo la conexión de las arterias aorta y pulmonar. Cerca del 65% de la circulación fetal atraviesa el ventrículo derecho y solo el 5% al 10% ingresa a la circulación pulmonar, dada la alta resistencia vascular pulmonar. El resto del flujo sanguíneo se dirige por el ductus arterioso a la aorta descendente. Está completamente definido en la octava semana de gestación.

En el RNT el ductus tiene el mismo tamaño que la aorta descendente. Su estructura microscópica difiere de los vasos que conecta, aunque el grosor de la pared es similar. La capa media de la aorta está compuesta por fibras elásticas ordenadas en capas circunferenciales, mientras que el ductus arterioso tiene tejido mucoide en la media, fibras elásticas entre la media y la íntima, y músculo liso ordenado en capas espirales en ambas direcciones. La íntima es una capa más gruesa y contiene mayor sustancia mucoide.[2]

En el feto, la función del ductus arterioso consiste en desviar hacia la aorta la sangre oxigenada proveniente de la arteria pulmonar. Durante la vida fetal, la permeabilidad del ductus se mantiene fundamentalmente por la acción combinada de los efectos relajantes de la baja tensión de oxígeno (PO_2) y de las prostaglandinas PGE2, que son sintetizadas localmente. Estos mecanismos son más eficaces conforme avanza la edad gestacional, por ende, la frecuencia con que se produce la DAP en el RNPT es inversamente proporcional a la edad gestacional.

Las prostaglandinas E1 (exógena), E2 (PGE2) e I2 (PGI2) producen y mantienen su relajación activa. Igualmente, otros productos interactuarían por vías de la citocromo P450-monooxigenasa y del óxido nítrico. En el periodo posnatal, el cierre del ductus se produce en dos fases: en las primeras 12 horas de vida la contracción y migración del músculo liso acorta en sentido longitu-

° Licenciada en Enfermería. Hospital Municipal del Niño, San Justo. Correo electrónico: lic.sandoval.a@gmail.com

°° Licenciada en Enfermería. Correo electrónico: belenrj@hotmail.com

°°° Licenciado en Enfermería. Hospital Municipal del Niño, San Justo. Correo electrónico: angel271173@gmail.com

dinal y circunferencial el ductus arterioso, y se ocluye la luz por protrusión de la íntima y necrosis de la misma; se produce el cierre funcional.

A las 2-3 semanas de vida, concluye el proceso de fibrosis de las capas media e íntima con el cierre permanente de la luz y la conversión del ductus en ligamento arterioso. En el 90% de los niños nacidos a término el ductus arterioso está cerrado a las 8 semanas de vida. Los mecanismos exactos de estos procesos se conocen sólo parcialmente; entre los factores implicados destacan el aumento de la PO_2 y la disminución de PGE2. La presencia de una alteración genética que determinaría una deficiencia de músculo liso frente a un aumento del tejido elástico (con una composición de la pared similar a la de la aorta adyacente) predispondría al DAP.

Ductus arterioso persistente

El DAP, más allá del periodo neonatal inmediato, tras la disminución de la resistencia vascular pulmonar, produce un cortocircuito de izquierda a derecha. En los casos de ductus de gran tamaño, el incremento del flujo pulmonar aumenta el flujo de retorno a la aurícula izquierda, el volumen de llenado del ventrículo izquierdo (precarga) y un aumento del volumen latido con dilatación y aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda. El resultado es el edema pulmonar y el fallo cardiaco izquierdo.

También se pueden disparar los mecanismos compensatorios mediados por el sistema simpático adrenal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hiperdinamia, hipertrofia miocárdica y retención de líquidos con sobrecarga de volumen. Se puede llegar a comprometer el flujo coronario por robo aórtico en diástole combinado con el aumento de presiones telediastólicas. Esta situación suele ser mal tolerada en prematuros y en RNT con un DAP de gran tamaño, mientras que en otros puede pasar inadvertida. Puede suceder que el hiperflujo pulmonar, impida la regresión rápida de la capa muscular lisa de las arterias pulmonares y se desarrolle hipertensión pulmonar fija por enfermedad vascular pulmonar, con alteración de la íntima, trombosis y proliferación fibrosa.

En estos casos, el ductus persiste con un cortocircuito invertido (derecha-izquierda). El aumento de oxígeno favorece el cierre del DAP después de nacer. En la mayoría de los RNT se produce una contracción de las fibras musculares de la capa media, lo cual conduce a un descenso del flujo sanguíneo luminal y a una isquemia de la pared interna, que da lugar al cierre definitivo del DAP. En los RNPT existe una disminución del número de fibras musculares y del tono intrínseco de la pared ductal, así como un escaso tejido subendotelial, lo que facilitaría el fracaso del cierre del ductus. Además, existe un aumento de la concentración y de la sensibilidad de la pared ductal de prostaglandinas vasodilatadoras como la prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaglandina I2 (PGI2). También el incremento de la producción de óxido nítrico en el tejido ductal favorecía el fracaso del cierre del DAP.[3]

La diabetes materna, la hemorragia preparto y el embarazo múltiple se asocian a un alto riesgo que el conducto permanezca permeable,[4] mientras que la administración de corticoides prenatales disminuye su incidencia.[5] La exposición prenatal a sulfato de magnesio se asocia con un alto riesgo de DAP en el RNPT.[6]

No cabe duda de que numerosos RNPT tienen un DAP no significativo que se cierra de forma espontánea, sin consecuencias. En los recién nacidos prematuros sanos, cuando el DAP se cierra espontáneamente lo hace en un período de tiempo similar al de los recién nacidos a término.[7,8]

En los demás RNPT existe una amplia variabilidad de la frecuencia de cierre espontáneo y del momento en el que éste se produce, si es que se produce.[9]

La infección se ha relacionado con el DAP, debido al aumento de prostaglandinas circulantes que condicionan una posible reapertura del ductus y una escasa respuesta al tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa.[2]

DIAGNÓSTICO

Para detectar el DAP en los prematuros se requiere una correcta valoración clínica y estudios complementarios. Respecto al laboratorio, se realiza hemograma, gases en sangre y electrolitos. La radiografía de tórax se efectúa con el fin de descartar patologías pulmonares y permite evidenciar cardiomegalia y edema pulmonar. La ecocardiografía color permite descartar otras cardiopatías asociadas y evaluar algunas características del DAP (longitud, largos aórticos y pulmonares). El ECG no tiene utilidad práctica; por lo general es normal.

La ecocardiografía precoz, se realiza alrededor de las 6 horas de vida en los prematuros menores a las treinta semanas de gestación que tengan factores de riesgo como dificultad respiratoria del recién nacido, asfixia perinatal y en aquellos que no recibieron corticoides prenatales. En los prematuros con dificultad respirato-

ria del recién nacido, el seguimiento ecográfico debe ser muy estricto para disponer un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento oportuno.

En la cuantificación de la magnitud del cortocircuito interesa:

- El diámetro ductal >1,5 mm sugiere un DAP significativo.
- El tamaño de las cavidades cardiacas como expresión de sobrecarga de volumen.
- La relación de los diámetros de la aurícula izquierda y la raíz aórtica normalmente es de 0,8 a 1. En el DAP una relación mayor a 1,2 revela crecimiento de la aurícula izquierda; en ausencia de otra cardiopatía es sugerente indirecto del DAP por aumento del retorno venoso pulmonar.
- La relación entre el tamaño del ductus y el diámetro de la aorta descendente >0,5 se asocia a cortocircuito relevante.

Los signos clínicos de un RNPT con DAP son dificultad respiratoria, retracción torácica, taquipnea, precordio activo, hepatomegalia, pulsos saltones, taquicardia, soplo continuo subclavicular izquierdo y en mesocardio.[1]

Tratamiento médico

Para la medicina continúa siendo un reto el tratamiento del DAP en el RNPT. No hay consenso sobre el inicio del tratamiento farmacológico. A menor edad gestacional, la respuesta a los inhibidores de prostaglandinas es más pobre.

La administración de inhibidores de la ciclooxigenasa, como el ibuprofeno y la indometacina, implica un éxito en el 80% de casos. Sin embargo, estas drogas no son inocuas para la salud y supervivencia del RNPT y presentan efectos a corto y largo plazo. Durante y después de la administración es frecuente que se presente trombocitopenia, hemorragia digestiva, hipertensión pulmonar, fallo renal, enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular.

A largo plazo tienen impacto en el neurodesarrollo, como retraso cognitivo, parálisis cerebral, ceguera e hipoacusia.[1] Cuando está contraindicado el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aparece desde hace pocos años como alternativa para el cierre del ductus, el uso de paracetamol (*off label*). Varios estudios demuestran que tiene la misma efectividad del ibuprofeno y la indometacina, aunque todavía no hay estudios del impacto a largo plazo.[10]

Si existiera fracaso en el tratamiento farmacológico se debe optar por el tratamiento quirúrgico cuando persiste un DAP hemodinámicamente significativo tras la administración de dos ciclos del fármaco.[11]

Tratamiento quirúrgico

El cierre quirúrgico es la elección ante la falla del tratamiento médico o contraindicación de algunos de los inhibidores de la prostaglandina. Cerca del 30% de los RNPT requieren cirugía. El momento óptimo del cierre quirúrgico es controvertido. Una indicación quirúrgica tardía puede prolongar la existencia de edema pulmonar con el consiguiente riesgo de displasia broncopulmonar. La cirugía clásica se realiza por medio de ligaduras simple o uso de clips, accediendo por toracotomía lateral. Es una cirugía que puede ser realizada en la misma unidad del paciente, en la UCIN. Hay otras alternativas de cirugía, como es la cirugía laparoscópica, pero su elección dependerá de la disponibilidad de equipamiento y de profesionales experimentados en la técnica.

La mortalidad perioperatoria es baja, alrededor del 1%. El recién nacido puede presentar insuficiencia cardíaca inmediatamente después de la cirugía, secundaria al aumento de la precarga y al rápido aumento de la resistencia vascular luego del cierre ductal; requiere tratamiento médico por tiempo más prolongado. Sigue siendo controvertida la cirugía en RN con displasia pulmonar y requerimientos de oxígeno que presentan un DAP pequeño.[1]

Antecedentes históricos del uso del paracetamol

El paracetamol es un analgésico y antipirético, inhibidor de la síntesis periférica y central de prostaglandinas, por acción sobre la ciclooxigenasa. Bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura. Su acción antiinflamatoria es muy débil y no presenta otras acciones típicas de los AINES, por ejemplo, efecto antiagregante o gastrolesivo.[10]

El acetaminofen-paracetamol fue descubierto en el año 1873 por el científico Harmon Morse de Northrop. Se inició el uso de este medicamento en el año 1955 y se comercializó por primera vez en Estados Unidos con la marca comercial Tylenol.[12] En 1958 el paracetamol se comenzó a utilizar a dosis pediátricas. En el 2011, Hammerman et al. estudiaron el uso adicional del paracetamol vía oral en dosis de 60 mg/kg/día, para el tratamiento del DAP en prematuros.[13]

El-Kuffash et al., utilizaron paracetamol intravenoso, en una única dosis de 60 mg/kg/día en el cierre tardío del DAP.[13]

Oncel et al., presentaron los resultados de un ensayo controlado y aleatorizado en RNPT tratados con paracetamol oral, en los cuales se alcanzó un cierre del DAP sin complicaciones.[14]

Ohlsson et al., en una revisión sistemática, compararon la efectividad y la seguridad del paracetamol con el ibuprofeno y llegaron a la conclusión que ambos medicamentos tienen la misma efectividad en el cierre del DAP.[15]

Administración de paracetamol

Para el cierre del conducto arterioso persistente, las vías de administración son la vía oral o intravenosa (*off-label*).

La presentación del paracetamol en solución para perfusión viene en bolsas/frasco de 500 mg/50 ml o de 1g/100 ml y la concentración es de 10 mg/ml.

Respecto a la farmacocinética y farmacodinamia**,** la biodisponibilidad oral del paracetamol es de 60%-70%. Se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 40 a 60 minutos. Se une en un 30% a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución máximo de 1 a 2 horas. Su vida media es de 2 a 4 horas y se metaboliza en un 25% a nivel del hígado, por lo que en casos de daño hepático la vida media se prolonga de manera importante. En la orina se excreta sin cambio entre 1% y 2% de la dosis.

Si bien la prescripción de la droga no es una competencia de enfermería, el profesional de enfermería es co-responsable respecto a la dosis recomendada. La dosis por vía oral sugerida es:

- 28-32 semanas de edad gestacional: 10-12 mg/kg/dosis cada 6-8 horas; dosis máxima diaria: 40 mg/kg/día.
- 33-37 semanas de edad gestacional o recién nacidos a término <10 días de vida: 10-15 mg/kg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria: 60 mg/kg/día.
- Recién nacidos a término ≥10 días: 10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas; dosis máxima diaria: 90 mg/kg/día.

La dosis diaria recomendada de paracetamol es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 dosis, es decir 15 mg/kg cada 6 horas.

Respecto a la dosis endovenosa, la bibliografía sugiere:

- 28-32 semanas de edad postconcepcional: 10 mg/kg/dosis cada 12 horas; algunos autores sugieren 7,5 mg/kg/dosis cada 8 horas; dosis máxima diaria: 22,5 mg/kg/día.
- 33-36 semanas de edad postconcepcional: 10 mg/kg/dosis cada 8 horas; algunos autores sugieren 7,5-10 mg/kg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria: 40 mg/kg/día.
- ≥37 semanas de edad postconcepcional: 10 mg/kg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria: 40 mg/kg/día.

La dosis aún no se encuentra definida para el tratamiento del DAP porque no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en RNPT a largo plazo.

El paracetamol presenta los siguientes efectos secundarios:

- **Hepático:** aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. A dosis altas se ha descrito hepatotoxicidad.
- **Hipersensibilidad:** exantema, urticaria, erupción maculopapular, dermatitis alérgica, fiebre, angioedema y reacciones anafilácticas.
- **Hematológico:** trombocitopenia, leucopenia en tratamientos prolongados a dosis altas, agranulocitosis y anemia aplásica en casos graves.
- **Sistema nervioso central:** agitación.
- **Gastrointestinal:** dolor abdominal, vómitos, diarrea, ictericia e insuficiencia hepática grave en casos de intoxicación aguda.
- **Urológico:** dificultad en la micción.
- **Dermatológico:** erupción cutánea, úlceras bucales.
- **Otros:** hipoglucemia, fiebre, malestar, hipotensión.

Precauciones en la preparación del paracetamol endovenoso

- Aplicar los 9 correctos.
- La prescripción debe estar en miligramos y especificar adicionalmente en mililitros la dosis del paracetamol endovenoso que se va a preparar, para que enfermería pueda controlar la dosis.
- La dilución se realiza en solución fisiológica al 0,9% o solución glucosada al 5%.
- Respecto a la conservación, el paracetamol debe conservarse protegido de la luz, a temperaturas inferiores a 25 °C.
- El volumen de paracetamol a administrar se diluye de la siguiente manera: 1 ml del fármaco + 9 ml de

solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%; se administra en perfusión continua durante al menos de 15 minutos.

- Respecto a estabilidad de la solución diluida, debe utilizarse inmediatamente. [17] Este fármaco es de un solo uso. Todo el excedente de solución no utilizado debe desecharse.

Cuidados de enfermería en la administración del paracetamol endovenoso

- Realizar lavado de manos antes y después de la admiración del fármaco.
- Mantener la asepsia adecuada durante la preparación y administración del fármaco; utilizar las normas de bioseguridad.
- Es importante realizar el monitoreo continuo de los signos vitales, tensión arterial, frecuencia cardiaca y saturación, antes, durante y después de la administración.
- Valorar las condiciones clínicas del recién nacido antes de administrar el fármaco.
- Verificar la fecha de vencimiento del medicamento.
- Administrar el fármaco al paciente correcto, comprobando la identificación del paciente en la historia clínica, en la incubadora y en las pulseras de identificación del recién nacido.
- Administrar la dosis correcta, comprobar dos veces la dosis.
- Administrar el fármaco por la vía correcta, debe administrarse por la vía indicada porque cada vía tiene diferentes tiempos de absorción. Si la vía no aparece en la prescripción, se debe consultar antes de administrar el fármaco.
- El fármaco debe ser preparado por el mismo personal de enfermería que lo va administrar o en la farmacia hospitalaria.
- Administrar el fármaco a la hora correcta; se deben tener en cuenta las concentraciones terapéuticas en sangre, porque este fármaco necesita de constancia y regularidad para conseguir el efecto deseado.
- Detectar efectos secundarios precozmente, como la hipotensión.
- Valorar los niveles plasmáticos del paracetamol.
- Registrar en la historia clínica la hora, dosis, vía y tolerancia.
- Se debe investigar si el recién nacido padece alergias, previo a su administración.
- Se debe administrar en perfusión continua durante al menos 15 minutos.
- Descartar interacciones farmacológicas.
- No mezclar con otros medicamentos durante la administración.
- Verificar la permeabilidad de la vía donde se va a administrar.
- Realizar control estricto de ingresos, egresos y ritmo diurético, con el fin de evitar daños a nivel de la función renal.

Cuidados de enfermería en pacientes con DAP

- El cuidado farmacológico de los pacientes con DAP debe acompañarse con cuidados individualizados para el neurodesarrollo del RN. El estrés por la manipulación, la luz excesiva, el ruido, el dolor, se reflejan en los recién nacidos con llanto, alteraciones en la saturación, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca, la postura y el tono muscular, y desorganización en la actividad motora. La familia es un pilar importante en la recuperación y disminución del estrés y se debe trabajar conjuntamente con el equipo multidisciplinario de salud y los padres en una participación activa para lograr buenos resultados.[16]
- Se debe procurar mantener un ambiente térmico neutro, para que el RN no necesite incrementar la producción de calor, con mayor consumo de O_2 y glucosa.
- Se sugiere controlar la saturación preductal (mano derecha) y posductal (miembros inferiores); una diferencia no mayor al 3% entre ambos valores se admitiría como aceptable.
- El RNPT deberá estar conectado a un dispositivo multiparamétrico, que registre tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. El monitoreo continuo alertará precozmente cualquier cambio en el paciente.
- Vigilar el aporte nutricional parenteral y/o enteral, de acuerdo al peso y la edad.
- Mantener la incubadora del RN protegida de la luz; facilitará el descanso, ayudará a mejorar los patrones de comportamiento con más periodos de sueño, disminución de la actividad motora, la frecuencia cardiaca y las fluctuaciones de la tensión arterial, y favorecerá la ganancia de peso.[17]

- El exceso de ruido podría producir en el RN hipoxemia, bradicardia, aumento de la presión intracraneana, hipertensión arterial, apnea, estrés, conducta desorganizada, inefectiva y no adaptativa, así como inestabilidad metabólica. Realizar el menor ruido posible en la UCIN, permitirá que el RN se mantenga tranquilo y se eviten repercusiones en la conducta y la agudeza auditiva.[18]
- Es de buena práctica organizar y agrupar los procedimientos dolorosos como punciones, extracción de sangre, administración de medicación y aquellos cuidados que requieran manipulación del RN. El dolor puede producir alteraciones cognitivas y motoras. Se debe mantener el mayor confort y respetar los períodos de descanso.
- Brindar apoyo emocional y educación sobre la enfermedad a padres y familiares para que puedan ser partícipes del proceso de recuperación del recién nacido durante el tiempo que esté ingresado en la UCIN.[19]

CONCLUSIONES

Es importante el cuidado integral y holístico del RNPT con DAP que recibe paracetamol para su tratamiento. Los cuidados de enfermería oportunos permitirán detectar precozmente cualquier cambio del neonato y sostener a la familia en sus inquietudes y como educadores constantes, en una situación tan compleja y traumática para ellos, como es el tener a su hijo internado en la UCIN.

Es imprescindible la capacitación de los enfermeros neonatales en la administración de paracetamol para el cierre del ductus arterioso, para poder brindar un cuidado calificado y minimizar el margen de error. La capacitación profesional fomenta un ejercicio profesional seguro y favorece la mejora de los resultados en salud neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hubner M, Ramirez R, Nazer J. Malformaciones congénitas: Diagnóstico y manejo neonatal. 2da ed., Santiago de Chile, Mediterráneo, 2016.pp.149-52.
2. Abelleira C, Aguilar J, Alados F, Albert D, et al. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Ductus arterioso persistente (en el niño a término) y ventana aortopulmonar. Vol. 1, Madrid, CTO, 2015, pp. 229-36.
3. Abelleira C, Aguilar J, Alados F, Albert D, et al. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Vol. 1, Madrid, CTO, 2015, pp. 241-245.
4. Hammoud MS, Elsori HA, Hanafi EA, Shalabi AA, et al. Incidence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome in Kuwait. Saudi Med J 2003;24(9):982-5.
5. Kesiak M, Nowiczewski M, Gulczynska E, Kasprzak E, et al. Can we expect decreasing the incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in the population of premature neonates who had received antenatal steroid therapy? Ginekol Pol 2005;76(10):812-8.
6. Del Moral T, González-Quinteros VH, Claure N, Vanbuskirk S, et al. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2007;27(3):154-7.
7. Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, et al. Hemodynamically significant PDA: An echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. Pediatr Cardiol 1985;6(1):17-23.
8. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. Arch Dis Child 1993;68(1 Spec No):58-61.
9. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. J Pediatr 2000;137(1):68-72.
10. Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Paracetamol (acetaminofen) 10 mg/ml. [Consultado en línea: 05/05/2017]. Disponible en: http://pediamecum.es/paracetamol-acetaminofen/.
11. Ruiz González MD, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles MJ, Tejero MA, et al. Protocolos de neonatología. Ductus arterioso persistente. Asociación Española de Pediatría. Madrid, 2da Edición. 2008;36:356-59.

12. Farmacias FarmaCon. Paracetamol y su historia. [Consultado en línea: 05/05/2017]. Disponible en: [http://www.farmacon.com.mx/articulo/paracetamol-y-su-historia.
13. El-Kuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, et al. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(3):F253-256.
14. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2014;164(3):510-4.e1.
15. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2015;(3):CD010061.
16. Fresenius-Kabi S.A. Paracetamol Kabi 10 mg/ml. [Consultado en línea: 5 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.fresenius-kabi.com.ar/pdf/paracetamo_Kabi_10_mgml.pdf.
17. Schapira I, Aspres N. Estrés en recién nacidos internados en unidad de cuidados intensivos (UCIN): Propuestas para minimizar sus efectos. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá (Bs As, Argentina) 2004;23(3):113-21.
18. Sánchez-Rodríguez G, Quintero-Villegas LJ, Rodríguez-Camelo G, Nieto-Sanjuanero A. et al. Disminución del estrés del prematuro para promover su neurodesarrollo: nuevo enfoque terapéutico. Medicina Universitaria 2010;12(48):176-180.
19. Ruiz Fernández E. Cuidados centrados en el neurodesarrollo del recién nacido prematuro hospitalizado. Rev. Enferm. CyL (Valladolid, España) 2016;8(1):61-70.